

Dexrazoxane Prevents Vascular Toxicity in Doxorubicin-Treated Mice

Dexrazoxan, doxorubusin verilen fare modelinde vasküler toksisiteyi engellemekte

Dr. Alpin Mert Tekin

Dr. Alpin Mert Tekin
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı

Dexrazoxane Prevents Vascular Toxicity in Doxorubicin-Treated Mice

Dexrazoxan, doxorubusin verilen fare modelinde vasküler toksisiteyi engellemekte

Krüger et al. Cardio-Oncology (2024) 10:65 <https://doi.org/10.1186/s40959-024-00270-w>

Antrasiklin grubu ilaçların sebep olduğu kardiyotoksisite ciddi endişelere yol açmaktadır. Antrasiklin grubu ilaçlar aynı zamanda endotelial hücre disfonksiyonu ve arteriyel sertlik gibi vasküler toksisiteye sebep olmaktadır. En sık kullanılan antrasiklin olan doxorubusin infüzyonu saatler içerisinde endotelial disfonksiyonu yaratabilmekte ve bu etki birkaç gün boyunca sürebilmektedir. Bir arteriyel sertlik belirteci olan nabız dalgası hızının antrasiklin alan hastalarda arttığı rapor edilmiştir. Endotelial disfonksiyon ve arteriyel sertlik damar yaşlanması ile ilişkilidir. Büyük ihtimalle antrasiklin grubu ilaç ile tedavi edilip kür olan hastaların, bu durumu yaşamayan hastalara göre hayat boyunca hipertansiyon ve koroner arter hastalığı geliştirme riskinin daha fazla olduğu bu durumun sonucudur.

Dexrazoxan; FDA tarafından onaylanmış bir kardiyovasküler toksisite önleyici ajandır. Dexrazoxanın miyokard üzerindeki koruyucu etkileri iyi bilinmekte iken damarlar ve endotel üzerindeki koruyucu etkileri yeteri kadar çalışılmamıştır. Bu çalışmada dexrazoxanın endotel fonksiyonu üzerine akut koruyucu etkisi ve kardiyovasküler toksisitenin bir biyobelirteci olduğu daha önce gösterilen SERPINA3 proteini araştırılmıştır.

Her biri 8 adet fare içeren toplam 4 çalışma grubu tasarlanmıştır. Bir grup doxorubusin, bir grup dexrazoxan, bir grup dexrazoxan ve doxorubusin ile tedavi edilirken son grup ise sadece salin infüzyonu almıştır. Düzenli olarak 2. ve 6. haftalarda kardiyak ve vasküler fonksiyonlar USG ile değerlendirilmiştir. 6 haftalık gözlemden sonra farelerin hayatına *ex-vivo* vasküler reaktiviteyi değerlendirmek, doku ve plazma elde etmek amacıyla son verilmiştir. Farelerden elde edilen inen torasik aorta örneklerine vasküler reaktivite testleri uygulanmış, dokulardan ise RNA izole edilerek çeşitli genlerin (Ferroportin-1, Serpina3n, β -actin, Gapdh) eksprese edilme seviyelerine araştırılmıştır. Örnekler, TOPOISOMERASE-2 β ve eNOS enzim miktarları açısından Western Blotting yöntemi ile araştırılmıştır. ELISA yöntemi ile SERPINA3 proteinin varlığı plazmada çalışılmıştır.

2. haftada yapılan kardiyak fonksiyon değerlendirmesinde doxorubusin alan farelerin LVEF'nin düştüğü, buna karşılık doxorubusin ve dexrazoxan alan farelerin LVEF değerlerinin daha az düştüğü gözlenmiştir (Δ LVEF DEXRA+DOX: $-11 \pm 1\%$ vs. Δ LVEF DOX: $-17 \pm 2\%$). 6. haftada dexrazoxan ve doxorubusin kombinasyonu alanlarda LVEF'de hiç azalma görülmemiştir. Sadece doxorubusin alan farelerin akciğer ağırlığının 6. haftada arttığı ve bu durum kalp yetersizliğine bağlı pulmoner ödeme ilişkili olduğu düşünülmüştür. Doxorubusin tedavisinin akciğer üzerindeki etkisinin dexrazoxan tedavisi tarafından nötralize edildiği görülmüştür. 2. haftada abdominal aortta nabız dalgası hızının arttığı ve dexrazoxanın 2. haftadaki bu artmayı engelleme eğiliminde olduğu gözlenmiştir.

6 hafta sonunda *ex-vivo* şartlarda yapılan deneylerde endotel bağımsız vazodilatasyonun doxorubusin tarafından etkilenmediği görülmüş iken asetilkolin ile yapılan testlerde doxorubusin ile tedavi edilen farelerin endotel bağımlı vazodilatasyon yeteneğinin azaldığı görülmüştür. Doxorubusin öncesi dexrazoxan alan farelerde endotel bağımsız vazodilatasyon yeteneğinin korunduğu izlenmiştir. Doxorubusin alan farelerde fenilefrin ile indüklenen kontraksiyonun arttığı izlenmişken dexrazoxan tedavisinin kontraksiyonları azaltmaya eğilimli olduğu izlenmiştir.

PCR ve histolojik değerlendirmede, SERPINA3 gen ifadesinin ve çift zincir DNA kırıklarını gösteren γ -H2AX pozitif çekirdek boyanmasının doxorubusin alan farelerde arttığı izlenmiştir. Buna karşılık, doxorubusin ve dexrazoxan kombinasyonu alan farelerde kardiyotoksisitenin bir belirteci olan SERPINA3 gen ifadesi ve DNA zincir kırıklarının sadece doxorubusin ile tedavi edilen farelerde daha düşük olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak; dexrazoxan tedavisinin doxorubusin kaynaklı vasküler toksisiteyi engellediği ilk defa bir çalışmada gösterilmiş, ayrıca kardiyoprotektif etkileri de doğrulanmıştır. Doxorubusin, arteriyel sertliğin bir göstergesi olan nabız dalga hızını arttırmış; dexrazoxan ise bu negatif etkiyi tamamen ortadan kaldırmıştır. Dexrazoxan; doxorubusin tarafından bozulan endotel fonksiyonunu tamamen düzeltmiş ve SERPINA3 gen ifadesini aort ve kardiyak dokular ile plazmada artışını engellemiştir. Dexrazoxan; doxorubusin tarafından indüklenen kronik vasküler toksisiteyi, endotel disfonksiyonu ve vasküler düz kas hücre hiperkontraktilitesini engelleyerek azaltmıştır.

